

Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a i Medicinskog Fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
Odjel za anesteziologiju, reanimaciju, intenzivno liječenje i liječenje boli

MULTIMODALNA ANALGEZIJA NAKON HISTEREKTOMIJE I ADNEKSEKTOMIJE

MULTI-MODAL ANALGESIA AFTER HYSTERECTOMY AND ADNEXECTOMY

*Renata Marohnić, Dunja Anzulović, Sandra Fudurić, Slobodan Mihaljević,
Jozo Blajić, Ljiljana Mihaljević*

Stručni članak

Ključne riječi: poslijeoperacijski bol, multimodalna analgezija, VAS

SAŽETAK. Postoperativni bol je najčešći oblik akutnog bola, a nedovoljna analgezija može dovesti do niza komplikacija. Osnovni cilj našeg istraživanja bio je usporediti dvije metode analgezije multimodalnim pristupom i postići odgovarajući analgetski učinak primjenom obje metoda. Analizirano je 50 slučajno odabranih bolesnica tijekom prvog operacijskog dana, nakon abdominalne histerektomije i adneksotomije. Prema Američkom društvu anesteziologa bolesnice su procijenjene na ASA status I-III. Kod prve skupine od 25 bolesnica, kontinuirano intravenski primijenjeni su metamizol i tramadol, a kod druge skupine od 25 bolesnica ketoprofen i tramadol. Razina boli u svih bolesnica praćena je u prvom, trećem, šestom i devetom postoperativnom satu i zabilježena u tablice pomoću vizualno analogne ljestvice (visual analogue scale – VAS). U obje skupine postignut je zadovoljavajući analgetski učinak. Bolesnice u drugoj skupini (s ketoprofenom) su ranije postigle granicu između umjerene i neznatne boli, te bi stoga, kao nesteroidni antiinflamatorni lijek prvog izbora preporučili ketoprofen kao dodatak tramadolu.

Professional paper

Key words: postoperative pain, multimodal analgesia, VAS

SUMMARY. Postoperative pain is the most common form of an acute pain and inadequate analgesia can lead to numerous complications. Our goal was to compare two different methods of analgesia by multimodal approach and to optimize pain control in both groups. During the first operative day, 50 randomly chosen patients undergoing abdominal hysterectomy with bilateral adnexectomy were analyzed. According to the American Society of Anesthesiologists (ASA) they were classified to Class I-III. In the first group of 25 patients, metamizol and tramadol were administered in continuous intravenous infusion and in the second group of 25 patients ketoprofen and tramadol were administered. Pain was registered during the first, third, sixth and ninth postoperative hour using visual analogue scale (VAS). In both groups the adequate level of analgesia was achieved, although the patients in the second group have reached moderate level of pain earlier than the second group did. Therefore, as the non-steroid antiinflammatory drug adjuvant to opioid drug we prefer ketoprofen to metamizole.

Uvod

Postoperativni bol najčešći je oblik akutnog bola, a *Međunarodna udruga za istraživanje bolova* (IASP) je definira kao »neugodno senzorno i emocionalno iskustvo povezano s aktualnim ili prijetećim oštećenjem tkiva«.

Postoperativni bol je konstantan, samoograničavajući, progresivno se popravlja u relativno kratkom razdoblju, a može se pojačavati kod kašlja, ustajanja i promjene zavoja.¹ S obzirom na ishodište, bol dijelimo na površinski ili kutani, duboki ili somatski bol iz potpornih tkiva i utrobni ili visceralni bol iz tjelesnih šupljina i unutrašnjih organa. Nakon abdominalne histerektomije zastupljene su sve navedene vrste bolova. Izražen somatski i visceralni bol smatra se značajnim čimbenikom za razvoj endokrinih i neurohumoralnih poremećaja u neposrednom postoperacijskom razdoblju. Nekontrliran postoperacijski bol može povećati potrebu miokar-

da za kisikom, ograničiti respiratornu mehaniku i povisiti rizik za nastanak ileusa ili hiperkoagulabilnih stanja.² Liječenje postoperacijskog bola utječe povoljno i na imunološki sustav.³ Etiologija nastanka kroničnog bola uključuje perifernu i centralnu senzitivizaciju, što objašnjava činjenicu da je jačina akutnog postoperacijskog bola dobar prediktivni faktor za nastanak kroničnog bola.⁴

Multimodalna analgezija označava istovremenu primjenu različitih skupina analgetika koji mogu biti primijenjeni istim ili različitim putem i koji različitim mehanizmima djelovanja dovode do bolje analgezije, smanjenja perioperativnog stresa i ubrzanja oporavka bolesnika. Ciljna mjesta djelovanja analgetika u multimodalnom pristupu trebala bi obuhvaćati sve dijelove puta boli (transdukciju, transmisiju, modulaciju i percepciju).

Opioidi su najučinkovitiji u liječenju akutnih bolnih stanja kao što je postoperativni bol. Tramadol analgetski

učinak ostvaruje kombinirajući agonističko djelovanje na μ receptore i inhibiciju ponovne pohrane neurotransmitera noradrenalina i serotonina u središnjem živčanom sustavu.⁵ Kombinirajući oba mehanizma, tramadol je učinkovit u prevenciji senzitivizacije, kao i u sprečavanju visceralne boli.⁶ Nuspojave tramadola su mučnina, povraćanje, znojenje, konstipacija i sniženje konvulzivnog praga. Kako se uz smanjenje doze znatno smanjuje i učestalost spomenutih nuspojava, očita je važnost dodatka neopioidnih analgetika opioidnim ili promjena načina njihova davanja (epiduralno, intratekalno).

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi kao što su metamizol i ketoprofen svoj analgetski učinak ostvaruju inhibirajući stvaranje prostaglandina E2 iz arahidonske kiseline. To postižu inhibicijom ciklooksigenaze 1 i 2 (COX-1 i COX-2) i posljedično tome blokiraju senzitivizaciju perifernih nociceptora.⁷

Cilj našeg istraživanja bio je usporediti učinkovitost analgezije kod primjene tramadola s ketoprofenom i tramadola s metamizolom.

Metode

U istraživanje je uključeno 50 bolesnica iz prigodnog uzorka, a uključni kriteriji bili su: bolesnice s dijagnozom miomatozne maternice podvrgnute elektivnoj, abdominalnoj histerektomiji i adneksotomiji, ASA statusa I-III. ASA I status odnosi se na bolesnice bez sustavne bolesti, ASA II na bolesnice koje imaju blagu sustavnu bolest, a ASA III na bolesnice s ozbiljnom sustavnom bolešću. Isključni kriteriji bili su: bolesnice s alergijom na neki od istraživanih analgetika, ASA status IV (bolesnice sa ozbiljnom sustavnom bolešću koja predstavlja opasnost po život), tjelesna masa ispod 65 kg i druge kontraindikacije povezane s primjenom nesteroidnih analgetika (npr. duodenalni ili želučani ulkus).

Sve bolesnice dobile su premedikaciju midazolomom 7,5 mg per os, 30–45 min prije zahvata. Anestezija je bila inducirana tiopentalom ili propofolom te održavana sevofluranom uz analgeziju fentanilom. Neuromuskularni blok je induciran vekuronijem ili pankuronijem i poslije održavan bolusima istih.

Nakon buđenja iz opće anestezije, u prvoj skupini od 25 bolesnica započeta je kontinuirana analgetska terapija tramadolom i metamizolom (tramadol 40 mg/sat, metamizol 500 mg/sat) kroz 10 sati. U drugoj skupini od 25 bolesnica, nakon buđenja iz opće anestezije započeta je kontinuirana analgetska terapija tramadolom i ketoprofenom (tramadol 40 mg/sat, ketoprofen 20 mg/sat) kroz 10 sati. Nakon spomenute analgetske terapije, u obje skupine bolesnica nije tijekom prvog postoperativnog dana bilo potrebe za daljnjom analgezijom.

Krvni tlak, srčana frekvencija, EKG, zasićenost arterijske krvi kisikom, disajna frekvencija i razina boli praćeni su od strane anesteziologa i sestara u jedinici intenzivnog liječenja.

Razina bola je zabilježena prema vizualno analognoj ljestvici (visual analogue scale – VAS) za sve bolesnice

u prvom, trećem, šestom i devetom poslijeoperacijskom satu. VAS linija je duga 100 mm. Oznaka »0« na lijevom kraju označava razinu »bez boli«, a oznaka »10« na desnom kraju označava razinu »najjača bol koja se može zamisliti«. Bolesnicama je rečeno da obilježe liniju na mjestu koje odgovara intenzitetu njezine boli.

Rezultati

Nisu zamijećene razlike između skupina u demografskim karakteristikama, duljini trajanja anestezije, vremenu od završetka anestezije do ekstubacije te buđenju. Postoperativni bol uspješno je tretiran u obje skupine bolesnica. Nisu između skupina evidentirane razlike u incidenciji nuspojava.

Usporedbom unutar grupa, numeričke VAS vrijednosti značajno su pale nakon primjene analgetika. Neposredno nakon operacije bolesnice u obje skupine ocijenile su bol izrazito jakim (prosječna vrijednost VAS-a u prvom postoperativnom satu prve skupine bila je 8,24, a druge skupine 8,08). Terapijski cilj bio je postići vrijednosti od 0–4 cm na numeričkoj skali bola, što bi odgovaralo blagom bolu ili njegovoj odsutnosti.

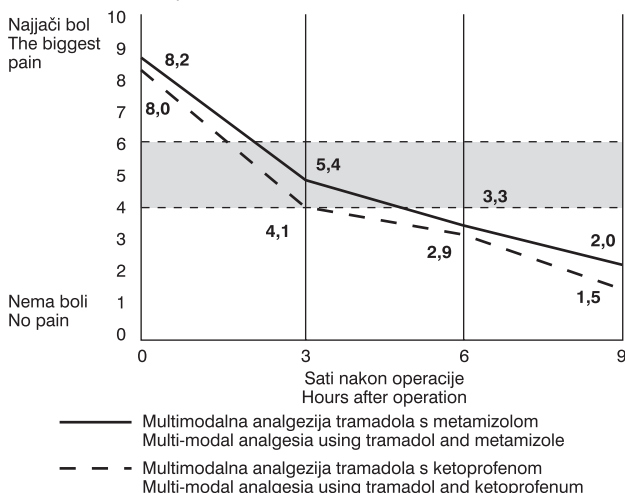
Tri sata nakon operacije terapijski cilj postignut je u drugoj skupini. U toj skupini prosječna vrijednost jačine bola u trećem satu iznosila je 4,16, dok je u prvoj skupini u navedeno vrijeme prosječna jačina bola bila 5,4.

Nakon šest sati, prosječna vrijednost u prvoj skupini bila je 3,36, a u drugoj 2,92.

Nakon devet sati, prosječna vrijednost razine bola u prvoj skupini bila je 2,08, dok je u drugoj skupini prosječna vrijednost iznosila 1,52 (slika 1).

Možemo zaključiti da su obje kombinacije lijekova postigle terapijski cilj. Bolesnice u drugoj skupini ranije su postigle granicu između umjerenog i neznatnog bola te bi stoga, kao nesteroidni antiinflamatorni lijek prvog izbora, preporučili ketoprofen kao dodatak tramadolu.

Numerička skala boli
Numeric scale of pain



Slika 1. Grafički prikaz učinkovitosti multimodalne analgezije
Figure 1. Graphic overview of multi-modal analgesia effectiveness

Rasprava

Nekontroliran postoperacijski bol može pridonijeti mnogim komplikacijama. Aktivacija simpatičkog autonomnog sustava koja dovodi do povećanja arterijskog tlaka, srčane frekvencije i kontraktilnosti može povećati potrebu miokarda za kisikom. Aktivacija simpatikusa također može povećati perioperacijsku hiperkoagulabilnost, koja može dovesti do koronarne tromboze i vazospazma, te tako smanjiti opskrbu miokarda kisikom.⁸ Postoperativna plućna disfunkcija nastaje zbog više čimbenika: prekida normalne aktivnosti respiratornih mišića zbog anestezije, refleksne inhibicije aktivnosti n. frenikusa koja dovodi do smanjenja dijafragmalne funkcije, te postoperativnog bola koji ograničava respiratornu mehaniku.² Postoperativni bol i sistemska primjena opioida povisuju rizik za nastanak ileusa.⁴ Liječenje bola utječe povoljno i na imunološki sustav. Beilin i sur.³ izmjerili su niže vrijednosti produkcije IL-1 β i IL-6 u grupe bolesnika s nižom razinom bola i boljom analgezijom. Navedeni proinflamatorni citokini su medijatori hiperalgezije, uključeni su u nastanak alodinije i doprinose nastanku neuropatske i kronične boli.^{3,9,10}

Kronični bol nakon histerektomije javlja se kao bol u zdjelici, jednu godinu nakon histerektomije u 5% do 32% bolesnika.¹¹ Neke novije spoznaje pokazuju da je kronični bol nakon histerektomije neuropatskog podrijetla, te da se pojavljuje nakon ozljede živaca ili senzornih transmitornih puteva.¹²

Metamizol i ketoprofen inhibicijom COX-1 i COX-2 blokiraju senzitivizaciju perifernih nociceptora.⁷ Do pojačane ekspresije COX-2 dolazi pri ozljedi i to na samom mjestu ozljede i u središnjem živčanom sustavu.¹³ Ghilardi i sur.¹⁴ su dokazali da je značajna količina COX-2 izražena u kralježničkoj moždini i da inhibicija spinalne COX-2 prevenira pojavu hiperalgezije nakon ozljede tkiva.¹⁴ COX-1 je izražen u svim tkivima, osobito u GI sustavu, trombocitima i bubrezima, te njegova inhibicija može ozbiljno narušiti fiziološku homeostazu.

Kontroverzna nuspojava metamizola je agranulocitoza zbog koje je u mnogih zemalja izbačen iz uporabe. Nedavne studije pokazuju kako je učestalost agranulocitoze izazvane metamizolom između 0,2 i 2 slučaja na milijun osoba, s otprilike 7 % fatalnih ishoda.¹⁵

Iz svega spomenutog vidljiva je važnost učinkovite postoperativne analgezije. Kao problem se nameće i objektivizacija razine boli radi boljeg praćenja učinkovitosti analgezije i uspoređivanja različitih metoda. Prema DeLoachu i sur.¹⁶ u neposrednom postoperativnom razdoblju VAS rezultati pokazuju nepreciznost od oko +/-20 mm, tako da bi se VAS promjena kao posljedica analgetskog učinka lijeka mogla smatrati značajnom tek promjenom iznad te vrijednosti. Uz subjektivnost svih metoda mjerenja boli, poznato je da su značajne i individualne karakteristike bolesnika koje značajno mijenjaju rezultate mjerenja razine boli. Za spolne je hormone poznato da moduliraju intenzitet boli te da je pad

praga boli osobito vidljiv u lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa.¹⁷ Uočena je i povezanost preoperativne anksioznosti i depresije s povišenom razinom boli u postoperativnom razdoblju.¹⁸ Svi ovi čimbenici ukazuju na potrebu individualiziranog pristupa liječenju postoperativnog bola, uzimajući u obzir dob, spol i psihološke karakteristike bolesnika. Ako se, pak, za analgeziju odluči kombinirati tramadol s nesteroidnim antiinflatornim lijekom, preporuka bi bila, sukladno ovom istraživanju, kao lijek izbora uključiti ketoprofen.

Literatura

1. Zemba M. Poslijeoperacijska bol: definicija, karakteristike i incidencija. U: Zemba M., Majerić-Kogler V, Žunić J. Liječenje poslijeoperacijske boli. Zagreb: Argos 2001:15–21.
2. Warner DO. Preventing postoperative pulmonary complications: the role of the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2000;92:1467–72.
3. Beilin B, Shavit Y, Trabekín E et al. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anest Analg* 2003;97(3):822–7.
4. Liu S, Wu CL. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: A systematic update of the evidence. *Anest Analg* 2007;104(3):689–702.
5. Webb A, Leong S, Myles P et al. The addition of a Tramadol infusion to Morphine patient-controlled analgesia after abdominal surgery: A double-blinded, placebo-controlled randomized trial. *Anest Analg* 2002;95(6):1713–8.
6. Wilder-Smith C, Hill L, Wilkins J et al. Effects of Morphine and Tramadol on somatic and visceral sensory function and gastrointestinal motility after abdominal surgery. *Anaesth* 1999; 91(3):639.
7. Gordon SM, Brahim JS, Rowan J et al. Peripheral prostanoicid levels and nonsteroidal anti-inflammatory drug analgesia: replicate clinical trials in a tissue injury model. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:175–83.
8. Warltier DC, Pagel PS, Kersten JR. Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischaemia. *Anesthesiology* 2000;92:253–9.
9. Sweitzer SM, Colburn RW, Rutkovski M et al. Acute peripheral inflammation induces moderate glial activation and spinal IL-1[β] expression that correlates with pain behavior in the rat. *Brain Res* 1999; 829:209–21.
10. Cui JG, Holmin S, Mathiesen T et al. Possible role of inflammatory mediators in tactile hypersensitivity in rat model of mononeuropathy. *Pain* 2000; 88: 239–48.
11. Brandsborg B, Nikolajsen L, Kehlet H et al. Chronic pain after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:327–31.
12. Brandsborg B, Nikolajsen L, Hansen CT et al. Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study. *Anesthesiology* 2007;106:1003–12.
13. Shin JW, Hwang KS, Kim YK et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs suppress pain-related behaviors, but not referred hyperalgesia of visceral pain in mice issue: *Anest Analg* 2006;102(1):195–200.

14. Ghilardi JR, Svensson CI, Rogers SD et al. Constitutive spinal cyclooxygenase-2 participates in the initiation of tissue injury-induced hyperalgesia. *J Neurosci* 2004;24:2727–32.

15. Wong A, Adverse drug reaction (ADR) reports with Metamizole – facts & flaws. *WHO Pharmaceuticals Newsletter* No.1;2002.

16. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB et al. The visual analog scale in immediate postoperative period: Intrasubject

variability and correlation with a numeric scale. *Anest Analg* 1998;86(1):102–6.

17. Aubrun F, Salvi N, Coriat P et al. Sex and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesth* 2005;103(1):156–160.

18. Vossen, Helen G. van Os J, Hermens H et al. Evidence that trait-anxiety and trait-depression differentially moderate cortical processing of pain. *Clin J Pain* 2006;22(8):725–9.

Članak primljen: 27. 10. 2010.; prihvaćen: 25. 01. 2011.

Adresa autorice: Dr. Renata Marohnić, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a u Zagrebu, Petrova 13, 10000 Zagreb



VIJESTI
NEWS

VI. KONGRES HRVATSKOG DRUŠTVA GINEKOLOGA I OPSTETRIČARA Split, Hotel Le Meridien Lav, 26.–29. svibnja 2011.

Predsjednik kongresa: *Dubravko Barišić*

Dopredsjednici: *Herman Haller i Slavko Orešković*

Znanstveni odbor: *Srećko Ciglar, Ante Ćorušić, Josip Đelmiš, Slavko Orešković, Goran Grubišić, Miroslav Kopjar, Tomislav Hafner, Velimir Šimunić*

Lokalni organizacijski odbor: *Tomislav Strinić, Teo Budimir, Deni Karelović, Damir Roje, Srdan Vuković, Marko Vulić*

Pokrovitelji kongresa: Zlatni: PLIVA Hrvatska d.o.o., MEDISON MEDIK Zagreb d.o.o., Srebrni: BAYER d.o.o.

Raspored predavanja

Četvrtak, 26. svibnja – 16,00–17,00 sati.

Posebna predavanja

Ante Dražančić i Josip Đelmiš: Perinatalni mortalitet u Republici Hrvatskoj • *Velimir Šimunić:* Koristi i nuspojave kontraceptiva

17,00–19,00 sati. Hrvatsko društvo za menopauzu

Srećko Ciglar: Gdje smo s HNL? • *Velimir Šimunić:* Dobrobit i rizik HNL za kardiovaskularni sustav • *Marina Šprem Goldštajn:* Preporuke u liječenju menopauzalnih tegoba u žena s rakom dojke • *Tomislav Čanić:* Fenoli i antioksidansi u menopauzalnoj medicini • *Ivan Fistončić:* Novi trendovi u HNL • *Boris Ujević:* Jednostavna cista jajnika u postmenopauzi

19,00–19,30 Sponzorsko predavanje

20,30 ... Koktel dobrodošlice

Petak, 27. svibnja 2011.

09,00–12,00 – HD za perinatalnu medicinu – Trudnoća i porod u pretilih žena

Josip Đelmiš: Uvodno predavanje • *Marko Vulić:* Perinatalni ishod u pretilih žena • *Marina Ivanišević:* Ishod trudnoća u žena s prekomjernom težinom i gestacijskim dijabetesom • *Emilija Juretić:* Novorođenče u pretilih žena • *Slobodan Mihaljević:* Anestezija u pretilih trudnica • *Marina Ivanišević:* Metabolički sindrom nakon gestacijskog dijabetesa • *Vito Starčević:* Novi kriteriji za gestacijski dijabetes • *Damir Roje:* Ishod trudnoće nakon liječenja PCOS-a • *Oleg Petrović:* Klinički aspekt intraamnijske infekcije • *Sanja Štifter:* Kliničko-patološka korelacija i značaj patohistološkog nalaza upale u posteljici • *Vajdana Tomić i sur.:* Ruptura ovarijskog apscesa u porodu

12,00–13,00 – HD za uroginekologiju

Slavko Orešković: Prikaz rada Hrvatskog društva za ginekološku urologiju • *Držislav Kalafatić:* Dijagnostika inkontinencije mokraće i defekata dna zdjelice u žena • *Tomislav Strinić:* Principi kirurškog liječenja u uroginekologiji • *Slavko Orešković:* Principi liječenja hiperaktivnog mokraćnog mjehura